



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

INCIDENTALOMAS ADRENAIS CANINOS

Catarina Maria Fernandes Costa

Coimbra, Outubro de 2015



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

INCIDENTALOMAS ADRENAIS CANINOS

Coimbra, Outubro de 2015

Autor Catarina Maria Fernandes Costa

Aluno de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Orientador Prof. Doutora Inês Crespo

Coorientador Dr. Hugo Vilhena

Orientador Externo Dr. Bruno Oliveira

Hospital Veterinário Vasco da Gama

Dissertação de Estágio Curricular do Ciclo
de Estudos Integrado Conducentes ao
Grau de Mestre em Medicina
Veterinária da EUVG

Resumo

Os incidentalomas adrenais são massas adrenais detetadas ocasionalmente através de técnicas de diagnóstico por imagem. Constituem achados cada vez mais frequentes na prática clínica médico-veterinária, uma vez que a realização de exames de diagnóstico por imagem como a ecografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são mais frequentes.

Depois de detetada a massa adrenal, deve ser determinada a sua funcionalidade – massa funcional ou não funcional – de acordo com a capacidade de produção hormonal, e, nos casos funcionais, devem ser determinadas as hormonas que produz. Deve ser também determinada a natureza da massa – não tumoral, tumoral benigna, maligna ou metastática. As características da massa adrenal identificadas nos exames imagiológicos podem sugerir o carácter benigno ou maligno da lesão.

A abordagem terapêutica e o prognóstico são variáveis de acordo com a natureza da massa adrenal. Nos casos em que as massas adrenais são não funcionais e manifestam critérios de benignidade nos exames imagiológicos, devem ter um acompanhamento clínico periódico. Nos casos em que as massas adrenais manifestam critérios de malignidade nos exames imagiológicos, a adrenalectomia constitui o tratamento de eleição na maioria das situações.

Abstract

Adrenal incidentalomas are adrenal masses occasionally detected by means of imaging diagnostic techniques. These findings are more frequent in veterinary clinical practice, since diagnostic imaging such as ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging are more frequently performed.

After detecting the adrenal mass, hormonal functionality must be determined – functioning adrenal mass or nonfunctional – according with hormone production capacity, and in functional cases, the type of hormones it produces should be determined. The nature of the mass should also be determined – non-tumoral, tumoral benign, malignant or metastatic. The adrenal mass characteristics identified in imaging tests may suggest the benign or malignant nature of the lesion.

The therapeutic approach and prognosis are variable according to the nature of the adrenal mass. When adrenal masses are nonfunctional and show benignancy criteria in imaging tests, they should have a periodic clinical follow-up. When adrenal masses show malignancy criteria in imaging tests, adrenalectomy is the treatment of choice in most situations.

Agradecimentos

Quero agradecer à minha orientadora interna Prof. Doutora Inês Crespo, ao meu coorientador Dr. Hugo Vilhena e à Doutora Anália Carmo, por me terem auxiliado no conhecimento adquirido, na pesquisa e na estrutura deste trabalho, para que esta dissertação de mestrado fosse possível.

A toda a equipa do Hospital Veterinário Vasco da Gama, por me terem proporcionado um estágio que me ajudou a crescer profissionalmente; obrigada pela amizade e pela paciência.

A todos os Professores da Escola Universitária Vasco da Gama, pois sem eles nada do que sei hoje estaria sedimentado.

Agradeço aos meus colegas de curso e companheiros de estágio, pela partilha, curiosidade mútua, paciência e amizade, tendo especial gratidão para com o meu colega Alex, assíduo durante os cinco anos de estudo intensivo.

Aos meus amigos, pelo apoio, incentivo, companheirismo e amizade, mas sobretudo porque sempre me lembraram que não podia desistir quando me sentisse incapaz naquela unidade curricular ou prática clínica mais complicada. Por isso, um grande obrigada às minhas colegas, amigas, companheiras de viagens e aventuras Laura e Diana, e às minhas também colegas e grandes amigas Daniela e Chantal.

Agradeço profundamente à minha família, mas sobretudo aos meus pais e irmãos por terem tido a paciência, por acreditarem que eu iria conseguir, por me apoiarem nas derrotas e por a seguir provarem comigo o sabor mais intenso das vitórias. Obrigada pelo constante encorajamento em cada uma das etapas da realização deste curso e deste trabalho final. Foram e são sem dúvida o “motor”.

E por fim agradeço ao Bruno, pela paciência, amizade, companheirismo, e por me ter auxiliado com todos os imprevistos técnicos durante a realização deste trabalho.

Índice geral

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de figuras	viii
Índice de tabelas	ix
Índice de quadros	x
Lista de abreviaturas	xi
Palavras-chave	xii
1. Introdução.....	1
2. As glândulas adrenais – generalidades	1
2.1. Eixo hipotálamo – hipófise – adrenal	1
2.2. Anatomia.....	2
2.3. Estrutura e função	3
3. Incidentalomas adrenais.....	4
3.1. Definição.....	4
3.2. Epidemiologia	5
3.3. Importância dos diferentes meios de diagnóstico por imagem	5
3.3.1. Ecografia.....	6
3.3.2. Tomografia computadorizada	7
3.3.3. Ressonância magnética	8
3.3.4. Comparação entre as técnicas de diagnóstico por imagem	10
4. Alterações de volume das glândulas adrenais - diagnósticos diferenciais de incidentalomas.....	11
4.1. Tumores adrenais.....	12
4.1.1. Tumores adrenocorticais secretores de glucocorticóides	13
4.1.1.1. Sinais clínicos frequentes	13
4.1.1.2. Diagnóstico	14
4.1.1.3. Tratamento	15
4.1.2. Tumores adrenocorticais secretores de aldosterona	17
4.1.2.1. Sinais clínicos frequentes	17
4.1.2.2. Diagnóstico	18
4.1.2.3. Tratamento	18
4.1.3. Tumores adrenocorticais secretores de hormonas sexuais.....	18
4.1.3.1. Sinais clínicos frequentes	19
4.1.3.2. Diagnóstico	19
4.1.3.3. Tratamento	19
4.1.4. Tumores medulares adrenais.....	19
4.1.4.1. Feocromocitoma	19
4.1.4.1.1. Sinais clínicos frequentes	20

4.1.4.1.2.	Diagnóstico	20
4.1.4.1.3.	Tratamento	20
4.1.4.2.	Neuroblastoma	21
4.2.	Hiperplasia adrenal	21
4.3.	Outras alterações adrenais	22
5.	Abordagem diagnóstica geral e confirmação de incidentalomas adrenais	22
6.	Conclusão	24
7.	Referências bibliográficas	25
8.	Anexos	30
8.1.	Anexo a	30
8.2.	Anexo b	31
8.3.	Anexo c	31
8.4.	Anexo d	32

Índice de figuras

Figura 1: Ilustração do funcionamento do eixo hipotálamo - hipófise - adrenal.....	2
Figura 2: Esquema anatómico das adrenais caninas.....	2
Figura 3: Representação esquemática das diferentes zonas da glândula adrenal e sua vascularização.....	4
Figura 4: Ecografia das glândulas adrenais caninas.....	6
Figura 5: Escala de <i>Hounsfield</i>	8
Figura 6: Imagem de tomografia computadorizada de um cão.....	8
Figura 7: Imagem de ressonância magnética das glândulas adrenais caninas.....	9
Figura 8: Sistematização da abordagem a pacientes com incidentaloma adrenal.....	23

Índice de tabelas

Tabela 1: Dimensões de adrenais caninas saudáveis.....	3
Tabela 2: Diferenças entre ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	10
Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de incidentalomas adrenais: classificação quanto à sua natureza e capacidade de produção hormonal.....	12
Tabela 4: Sistematização dos tipos de tumores possíveis, relação com a produção hormonal e as síndromes a que dão origem.....	13
Tabela 5: Achados laboratoriais de exames de rotina em animais com hipercortisolémia.....	14
Tabela 6: Protocolo de administração de glucocorticóides e de fluidoterapia numa adrenalectomia. .	17
Tabela 7: Heterogeneidade etiológica de outros tipos de massas que não de origem hiperplásica ou tumoral.....	22

Índice de quadros

Quadro 1: Protocolo de terapia com mitotano.....	15
Quadro 2: Protocolo de terapia com trilostano.....	16

Lista de abreviaturas

- $\mu\text{mol/l}$ – micromol por litro
- 17-OHP – 17-hidroxiprogesterona
- ACTH – hormona adrenocorticotrófica
- BID – *bis in die* (abreviatura médica em latim que significa duas vezes por dia, de 12 em 12 horas)
- cm – centímetro
- CRH – hormona libertadora de corticotrofina
- hrs – horas
- HU – unidade *Hounsfield*
- IM – intramuscular
- IV – intravenoso
- kg – quilograma
- mg – miligrama
- mm – milímetros
- mmHg – milímetros de mercúrio
- mmol – milimol
- nmol/l – nanomol por litro
- PAAF – punção aspirativa com agulha fina
- pmol/l – picomol por litro
- PO – *per os* (abreviatura médica em latim que significa administração por via oral)
- RM – ressonância magnética
- SID – *semel in die* (abreviatura médica em latim que significa uma vez por dia, de 24 em 24 horas)
- TC – tomografia computadorizada
- TID – *ter in die* (abreviatura médica em latim que significa três vezes por dia, de 8 em 8 horas)

Palavras-chave

- Incidentaloma adrenal
- Doença adrenal
- Massa adrenal
- Tumor adrenal
- Imagiologia adrenal
- Adrenalectomia

1. Introdução

As massas adrenais são um achado cada vez mais comum em animais de companhia, já que, nos últimos anos, a ultra-sonografia abdominal e outros métodos de diagnóstico por imagem (como a TC ou a RM) são realizados com maior frequência, e permitem detetar incidentalomas que, há uma década atrás, eram apenas achados de necrópsia. (Labelle *et al.*, 2004; Labruyère & Schwarz, 2013).

Por definição, incidentalomas adrenais são massas descobertas ocasionalmente pela realização de exames de imagiologia abdominal, que se destinam à pesquisa de doenças associadas a sinais clínicos manifestados pelo animal, não relacionadas com a glândula adrenal. (Alenza, 2011; Dobson & Lascelles, 2010: 324; Martins *et al.*, 2009; Myers, 1997; Nelson & Couto, 2008: 844-845).

Os incidentalomas adrenais podem ser classificados em relação à sua funcionalidade em massas funcionais secretoras de hormonas (que no caso de incidentalomas podem apresentar um quadro clínico inespecífico); ou massas afuncionais não secretoras de hormonas. Em relação à sua natureza, as massas adrenais podem ser classificadas em hiperplasias, tumores benignos, tumores malignos ou metástases de outros tumores. (Mooney & Peterson, 2004: 154; Alberti, 2009).

Na maioria dos casos, o incidentaloma adrenal é assintomático, ou os sinais clínicos são inespecíficos, não sendo possível estabelecer uma associação direta à doença endócrina. (Alenza, 2011).

Após o diagnóstico, é necessário classificar os incidentalomas adrenais em relação à sua funcionalidade e em relação à sua natureza, para que possa ser estabelecida a abordagem terapêutica e estabelecido o prognóstico. (Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011).

2. As glândulas adrenais – generalidades

2.1. Eixo hipotálamo – hipófise – adrenal

As glândulas adrenais, o complexo hipotálamo - hipófise e o sistema nervoso central constituem uma unidade fisiológica funcional responsável pela regulação de hormonas esteroides - cortisol, aldosterona e hormonas sexuais - e pelo equilíbrio homeostático do organismo do animal. (König & Lienbich, 2004: 283-285).

O hipotálamo é responsável pelo comando da endocrinologia geral, funcionando como uma ponte entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Por sua vez, o sistema nervoso central que controla a hipófise através do hipotálamo (por comunicação estreita através de anastomoses de vasos), faz com que esta liberte hormonas, sendo a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) de maior relevância neste processo. Assim, a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) secretada pelo hipotálamo, estimula a hipófise a libertar ACTH, que estimula o córtex das glândulas adrenais a produzir e libertar glucocorticóides para a circulação. Estes, por sua vez, exercem *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise (figura 1). (König & Lienbich, 2004: 278; Junqueira & Carneiro, 2013: 332).

É de salientar que, na maioria dos mamíferos, a secreção hormonal, ocorre de acordo com o ciclo circadiano (induzido pelo sono/vigília) e com o ciclo ultradiano (induzido pela estação do ano),

sendo por isso na maioria dos mamíferos (exceto nos gatos e nos roedores noturnos), secretadas maiores quantidades de ACTH e de glucocorticóides de manhã. (Sacristán *et al.*, 1996: 769-770).

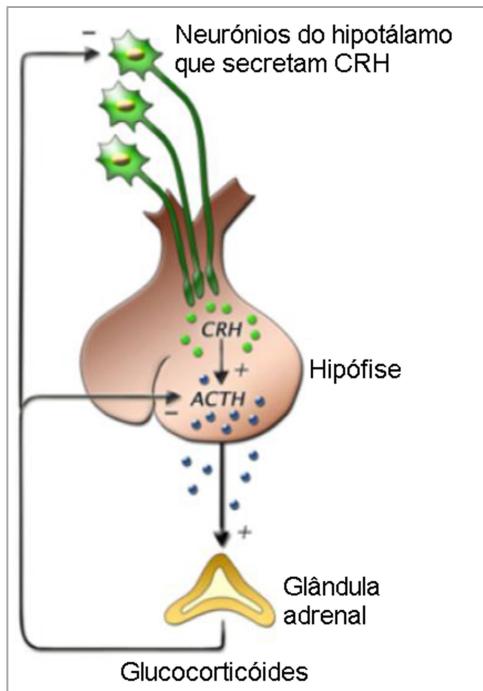


Figura 1: Ilustração do funcionamento do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal. (Adaptado de J. Leonardo, 2013).

2.2. Anatomia

As glândulas adrenais são órgãos pares, localizados cranial e medialmente a cada rim, sendo por isso designadas de glândulas supra-renais ou adrenais (figura 2). São órgãos ovóides envolvidos por uma cápsula conjuntiva e gordura retroperitoneal. (König & Lienbich, 2004: 283; Junqueira & Carneiro, 2013: 334; Feldman *et al.*, 2015: 381).

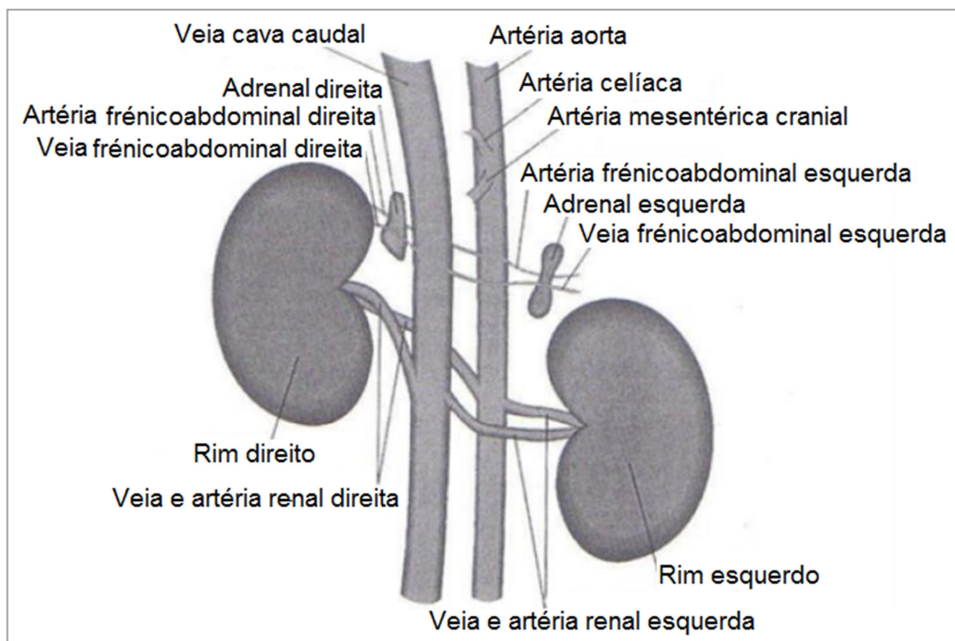


Figura 2: Esquema anatômico das adrenais caninas. (J. Leonardo, 2013).

O tamanho das adrenais varia de acordo com a espécie e a raça (as variações de tamanho possíveis estão descritas na tabela 1), embora uma largura de 7 mm tenha sido proposta como o limite máximo de referência para ambas as adrenais saudáveis. A adrenal esquerda é maior que a direita e a sua forma oval é bilobada e mais justa no centro. Posiciona-se ao nível da segunda vértebra lombar, craniomedialmente ao rim esquerdo e lateralmente à aorta. A adrenal direita aumenta progressivamente do seu polo cranial até ao centro onde a sua largura é máxima, e encontra-se ao nível da 13^a vértebra torácica, craniomedialmente ao hilo renal direito e dorsolateralmente à veia cava caudal (figura 2). (König & Lienbich, 2004: 283; Junqueira & Carneiro, 2013: 334; Feldman *et al.*, 2015: 381).

Tabela 1: Dimensões médias de adrenais caninas saudáveis. (Adaptado de J. Leonardo, 2013; Santos *et al.*, 2013).

	Adrenal esquerda	Adrenal direita
Comprimento (corte longitudinal)	10,7mm a 50mm	10mm a 39mm
Largura do polo caudal	3mm a 16mm	3mm a 14mm

2.3. Estrutura e função

A glândula adrenal é constituída por duas unidades funcionais estruturadas em camadas concêntricas: uma periférica, o córtex; e outra central, a medula (figura 3). O córtex produz corticosteroides (hormonas que são quimicamente esteroides derivadas do colesterol) como:

- Glucocorticóides: cortisol, hidrocortisona, cortisona, corticoesterona (produzidos na zona fasciculada e reticulada [figura 3]);
- Mineralocorticóides: aldosterona e desoxicorticoesterona (produzidos na zona glomerulosa [figura 3]);
- Esteroides sexuais: estrogénio, progesterona, testosterona, desidroepiandrosterona e androstenediona (produzidos na zona fasciculada e reticulada [figura 3]). (Sacristán *et al.*, 1996: 767-768; König & Lienbich, 2004: 286; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Junqueira & Carneiro, 2013: 344-348).

A medula produz catecolaminas como a adrenalina, noradrenalina e dopamina. (Sacristán *et al.*, 1996: 767-768; Sieber-Ruckstuhl, 2010).

O córtex e a medula adrenal podem ser considerados dois órgãos diferentes, unidos topograficamente, porque apresentam produtos de secreção completamente distintos; embora alguns glucocorticóides sejam transportados pelos capilares intra-adrenais desde o córtex até à medula, para serem intermediários na metilação da noradrenalina em adrenalina, por isso, apesar do córtex e da medula adrenal serem estruturas funcionalmente distintas, influenciam-se mutuamente. (Sacristán *et al.*, 1996: 767-768; Sieber-Ruckstuhl, 2010).

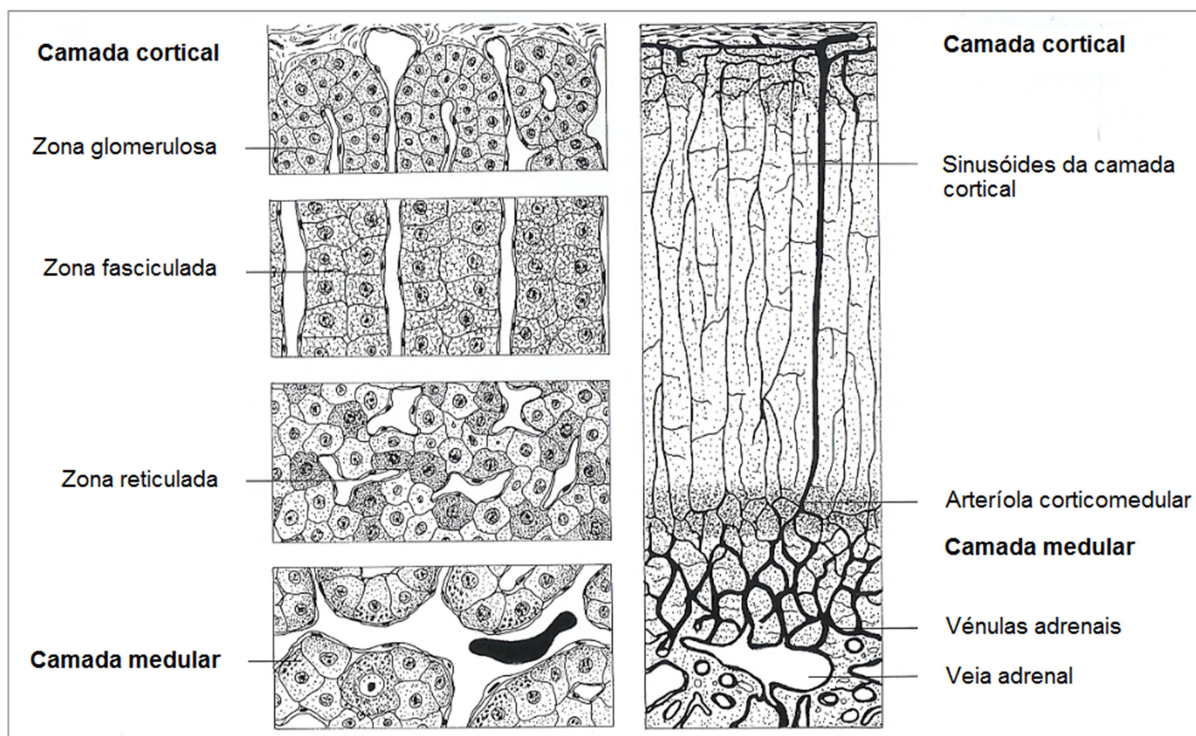


Figura 3: Representação esquemática das diferentes zonas da glândula adrenal e sua vascularização. A camada cortical divide-se em três zonas diferentes: a zona glomerulosa (periférica), a zona fasciculada (intermédia), e a zona reticulada (mais interna). Internamente aparece a camada medular. (Adaptado de Sacristán *et al.*, 1996: 767-768; Morris & Dobson, 2001: 216; König & Lienbich, 2004: 286; Villiers & Blackwood, 2005: 278; Junqueira & Carneiro, 2013: 344-348).

Os produtos de secreção da medula adrenal são armazenados em grânulos secretores das células aí presentes, ao contrário das hormonas produzidas pelo córtex adrenal, que são sintetizadas e secretadas de imediato de acordo com as necessidades do indivíduo. Para que haja a libertação das hormonas produzidas na região cortical da adrenal para a corrente sanguínea, é necessário que os mecanismos de estimulação do hipotálamo e da hipófise se iniciem (figura 1), e por conseguinte, se inicie a biossíntese hormonal. (Sacristán *et al.*, 1996: 767-768, 781; Junqueira & Carneiro, 2013).

3. Incidentalomas adrenais

3.1. Definição

Incidentalomas adrenais são massas detetadas de forma acidental ou ocasional após a realização de exames imagiológicos para avaliar a origem de sinais clínicos, em animais sem suspeita de doença adrenal. São geralmente massas assintomáticas, não funcionais e benignas. (Alenza, 2011; Dobson & Lascelles, 2010: 324; Martins *et al.*, 2009; Myers, 1997; Nelson & Couto, 2008: 844-845).

Quando uma massa adrenal é descoberta de forma acidental, é necessário avaliar se o animal manifesta sinais clínicos compatíveis com a presença de massas adrenais funcionais, tais como sinais de hiperadrenocorticism (ou síndrome de *Cushing*), hiperaldosteronismo (ou síndrome de *Conn*), excesso de hormonas sexuais esteroides (ou síndrome de *Cushing* atípico) ou feocromocitoma. Se o animal manifestar sinais clínicos compatíveis ou os proprietários descreverem

sintomas típicos, exames complementares de diagnóstico apropriados à suspeita deverão ser realizados, pois uma vasta gama de diferentes condições patológicas pode estar subjacente a um incidentaloma, exigindo abordagens terapêuticas diferentes. (Myers, 1997; Dobson & Lascelles, 2010: 324; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Brouns *et al.*, 2011).

3.2. Epidemiologia

Segundo Cook e col. (2014) incidentalomas adrenais caninos descobertos por ecografia têm uma prevalência inferior a 4%, mas sabe-se que aumenta com a idade, e que são por isso mais frequentes em animais geriátricos. No entanto, informações sobre prevalências de lesões adrenais em cães são limitadas, sendo a maioria dos dados existentes atualmente, extrapolados a partir de fichas clínicas de algumas populações de cães, podendo essas populações não ser representativas da população canina em geral. (Myers, 1997; Alenza, 2011; Cook *et al.*, 2014; Feldman *et al.*, 2015: 439).

Os incidentalomas adrenais caninos parecem não apresentar predisposição sexual, são mais frequentes em cães de raças pequenas e médias, e estudos recentes referem que animais com elevada condição corporal também estão mais predispostos. A sobrevivência média de animais sem tratamento médico ou cirúrgico é de 29 meses após o diagnóstico. (Myers, 1997; Alenza, 2011; Cook *et al.*, 2014; Feldman *et al.*, 2015: 439).

Segundo Feldman e col. (2015: 439-441), a probabilidade de um incidentaloma ser maligno ronda os 14% a 30%.

Sabe-se que quanto ao tipo histológico da massa, a neoplasia mais frequente é o adenoma, seguido do carcinoma e do feocromocitoma; sendo que animais com adenomas e carcinomas têm idades médias ao diagnóstico de 11,4 e 10,6 anos, respetivamente. Os animais com feocromocitomas apresentam idades médias de 10,5 anos ao diagnóstico. (Myers, 1997; Labelle *et al.*, 2004; Pey *et al.*, 2014).

Os tumores adrenocorticais mais comuns são os produtores de cortisol que causam 15% dos casos de ocorrência natural de hiperadrenocorticismismo, seguido do hiperaldosteronismo com ocorrências menos frequentes, e por fim, e mais raramente, a síndrome de *Cushing* atípico. Quanto aos tumores medulares, o feocromocitoma aparece com uma frequência estimada de 0,01% a 0,13%; quanto ao neuroblastoma, não foram encontrados dados sobre a sua frequência em cães. (Kintzer & Mark, 1997; Platt *et al.*, 1998; Alenza, 2011; Loste *et al.*, 2013).

3.3. Importância dos diferentes meios de diagnóstico por imagem

A deteção de incidentalomas adrenais torna o diagnóstico por imagem cada vez mais relevante, pois é capaz de fornecer informações importantes sobre a localização, dimensão da massa adrenal, sobre o seu parênquima, existência de polimorfismo, hemorragia ou necrose, contato ou invasão de órgãos vizinhos incluindo vasos e tecido muscular, e possibilitando prever o seu potencial de malignidade. (Hoerauf & Reusch, 1999; Labelle *et al.*, 2004; Nelson & Couto, 2008: 844; Pey P. *et al.*, 2014).

A ecografia é um meio de diagnóstico utilizado com bastante frequência em clínica de animais de companhia, e é bastante útil no diagnóstico e monitorização de massas adrenais. (Nelson & Couto, 2008: 845)

A TC e a RM são duas técnicas de diagnóstico por imagem cuja aplicação à Medicina Veterinária de animais de companhia tem aumentado nos últimos anos. Cada uma delas tem as suas vantagens para diferentes aplicações. No entanto, estas técnicas apresentam diferenças fundamentais, devendo o médico veterinário eleger a mais apropriada na investigação diagnóstica, tendo em conta as vantagens, desvantagens e respetivas aplicações. (Labelle *et al.*, 2004; Labruyère & Schwarz, 2013).

3.3.1. Ecografia

A ultrassonografia das adrenais é uma técnica que permite obter informação relativa ao tamanho, à forma e ao parênquima da massa adrenal. É considerada uma ferramenta útil, no entanto a visualização das glândulas adrenais nem sempre é fácil, devido à escassez da diferença de ecogeneidade entre as glândulas e os tecidos circundantes. Por este motivo, devem ser usados os vasos como referências anatómicas neste tipo de exame. A glândula adrenal esquerda está localizada ventrolateralmente à aorta, entre a origem da artéria renal esquerda e a artéria mesentérica cranial (figura 4 A). A adrenal direita apresenta uma localização cranial profunda, de visualização mais difícil, também devido à presença das costelas e do gás intestinal. Como referência anatómica para encontrar a adrenal direita, deve ser usada a veia cava caudal que está em contato lateral com a glândula (figura 4 B). (Myers, 1997; Hoerauf & Reusch, 1999; Farrow, 2003: 700; Reusch, 2006; Mattoon & Nyland, 2015: 117).

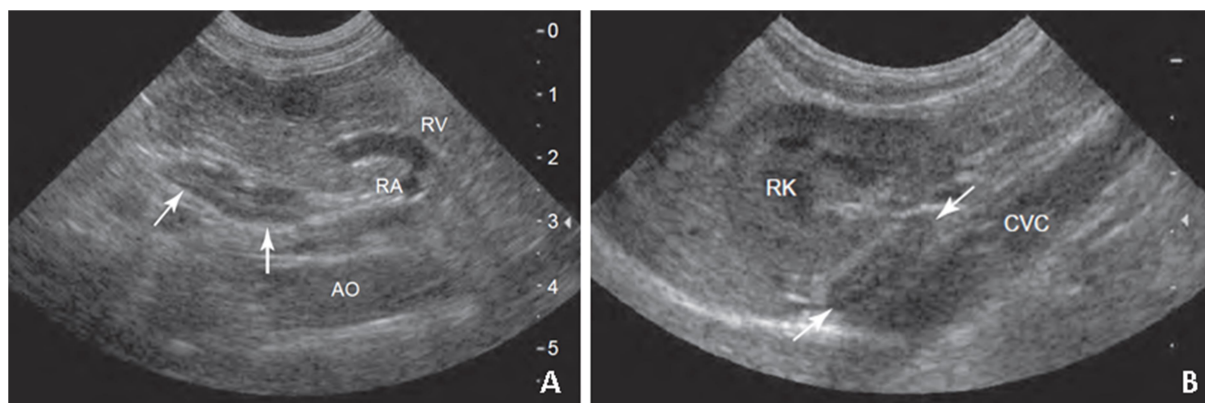


Figura 4: Ecografia das glândulas adrenais caninas. A: glândula adrenal esquerda (delimitada por setas) e sua relação anatómica com a aorta (AO), artéria renal (*renal artery* - RA) e veia renal (*renal vein* - RV) esquerdas. B: glândula adrenal direita (delimitada por setas) e sua relação anatómica com a veia cava caudal (*caudal vena cava* - CVC) e o rim direito (*right kidney* - RK). (Adaptado de Mattoon & Nyland, 2015: 543-544).

Ambas as glândulas adrenais normais são hipoeogénicas em relação aos tecidos circundantes, sendo os seus tamanhos normais descritos na tabela 1. (Farrow, 2013: 699).

Já uma adrenal que é superior a 4 cm de espessura ou largura máxima, com contornos irregulares mal definidos, perda de estrutura normal e alterações na forma do parênquima, apresenta sinais tumorais. (Hoerauf & Reusch, 1999; Reusch, 2006; Pey *et al.*, 2014).

Se o tumor adrenal for secretor de glucocorticóides, é provável, que devido ao *feedback* negativo que exerce sobre o hipotálamo e a hipófise, a glândula contralateral esteja atrofiada e por isso difícil de visualizar ecograficamente. Se as massas não forem secretoras de hormonas, essa supressão não existe, pelo que a glândula contralateral deverá estar normal. (Hoerauf & Reusch, 1999; Reusch, 2006; Pey *et al.*, 2014).

Os cães com tumores hipofisários secretores de ACTH em excesso apresentam ecograficamente adrenomegália bilateral, geralmente simétrica, por hipertrofia cortical difusa, podendo manter a sua estrutura e ecogenecidade normal, embora também possam ser detetados nódulos em ambas as glândulas, de forma assimétrica (hiperplasia nodular bilateral). (Hoerauf & Reusch, 1999; Antonini, 2004).

Em cães, a observação de calcificação no parênquima adrenal é rara em feocromocitomas, mas frequente em adenomas ou carcinomas. Por si só, a presença de calcificação do parênquima adrenal não representa um critério de malignidade, embora possa ser um bom indicador; já invasão vascular é um ótimo indicador de malignidade. (Hoerauf & Reusch, 1999; Reusch, 2006; Pey *et al.*, 2014).

3.3.2. Tomografia computadorizada

A TC é uma técnica de diagnóstico por imagem baseada em raios-x que permite um contraste muito melhor do que a radiografia convencional, e por isso diferenças subtis entre as diferentes estruturas do organismo podem ser descritas utilizando a escala de *Hounsfield* (figura 5); as adrenais saudáveis são hipoatenuantes em relação aos rins e hiperatenuantes em relação à gordura. Segundo Bertolini e col. (2006), o valor de atenuação médio da adrenal esquerda e direita de cães saudáveis, é de $36,0 \pm 5,3$ HU e $34,4 \pm 7,0$ HU respetivamente (figura 5), sendo assim possível detetar densidades anormais nos casos de patologia adrenal; usualmente lesões neoplásicas e hiperplásicas têm valores de atenuação baixos. (Bertolini *et al.*, 2006; Cook *et al.*, 2014; Labruyère & Schwarz, 2013).

As imagens de TC identificam lesões, margens, presença de mineralização e invasão vascular. Apenas a TC consegue diferenciar massas de hematomas circundantes. Também está bastante indicada no planeamento pré-cirúrgico de adrenalectomia. (Piola *et al.*, 2007).

Com recurso a *scanners* de TC, é também possível realizar a angiotomografia, utilizando um meio de contraste intravenoso para aumentar o contraste vascular e dos tecidos, tornando as lesões e vasos mais visíveis. Desta forma poderá prever-se a natureza e o conteúdo de algumas massas (sobretudo neoplasias) de acordo com a absorção do meio de contraste. (Labruyère & Schwarz, 2013).

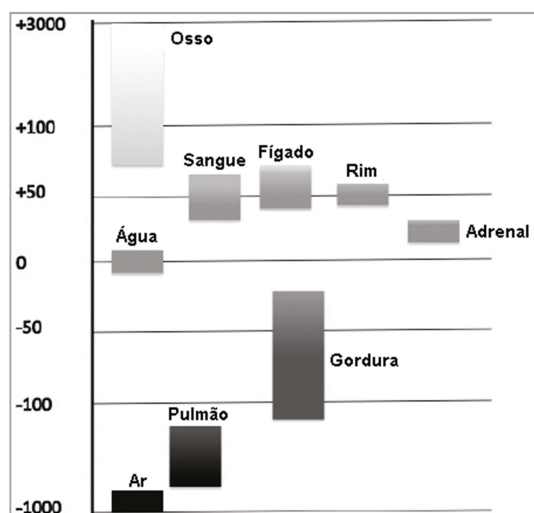


Figura 5: Escala de *Hounsfield*. (Adaptado de Labruyère & Schwarz, 2013).

No que diz respeito à invasão vascular (figura 6), alguns autores defendem que a sensibilidade da angiotomografia para a sua detecção é de 92%, considerando a necrópsia como técnica de referência. Na maioria dos casos, a invasão vascular pelas massas adrenais neoplásicas ocorre por extensão intraluminal a partir das veias frénicoabdominais para outras veias, ao invés da esperada compressão mural e erosão através da parede dos vasos; é importante referir que as veias e artérias frénicoabdominais são de pequenas dimensões e, por isso, é necessária uma colimação fina durante o exame. (Piola *et al.*, 2007; Schultz *et al.*, 2009).

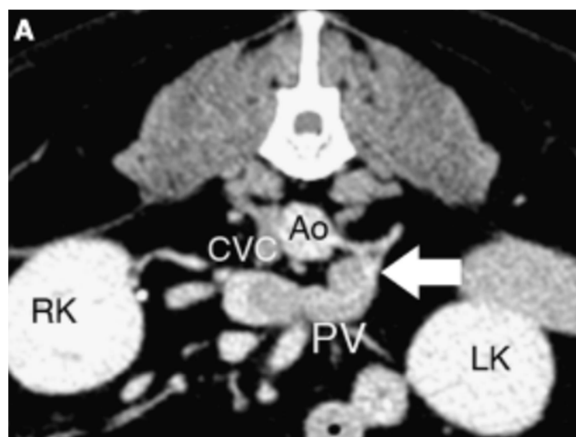


Figura 6: Imagem de tomografia computadorizada de um cão, pós-contraste, num plano transversal, revelando invasão vascular da veia frénicoabdominal esquerda por uma massa adrenal esquerda. A massa na adrenal encontra-se hipoatenuante (seta branca). RK: *right kidney* (rim direito); CVC: *caudal vena cava* (veia cava caudal); Ao: aorta; PV: *phrenicoabdominal vein* (veia frénicoabdominal) esquerda; LK: *left kidney* (rim esquerdo). (Adaptado de Schultz *et al.*, 2009).

3.3.3. Ressonância magnética

É importante conhecer as características normais das imagens de RM em glândulas adrenais caninas (quanto à posição, tamanho, forma, intensidade do sinal e clareza do contorno) para ser possível interpretar em caso de anormalidades.

- Posição: a melhor forma de avaliar a posição das adrenais em imagens de RM é em relação a outras estruturas abdominais (vasos sanguíneos, vértebras, pélvis renal, fígado e baço), sendo o

melhor plano o dorsal. No plano dorsal, a adrenal direita está mediolateralmente em relação à veia cava caudal, já a adrenal esquerda apresenta-se lateralmente à aorta. O plano dorsal dá uma ideia mais clara do aumento / tamanho da massa adrenal (figura 7). Num plano transversal, ambas as glândulas se localizam entre a aorta (dorsal) e a veia cava caudal (ventral). Quando comparadas com a coluna vertebral, as adrenais estão entre a 12^a vértebra torácica e a 3^a vértebra lombar. No entanto a adrenal direita é cranial em relação à esquerda. (Llabres-Diaz & Dennis, 2002).

- Tamanho: a medição exata das adrenais caninas por RM é difícil, porque em alguns animais a adrenal direita e esquerda contatam com o fígado e baço, respetivamente, havendo por isso sobreposição de estruturas. (Llabres-Diaz & Dennis, 2002).
- Forma: as glândulas adrenais apresentam-se lineares num plano sagital e dorsal, embora haja variabilidade na forma, especialmente do polo cranial da glândula adrenal direita, que pode ser arredondado, em P invertido, em forma de gancho, triangular ou em forma de cúpula; já a adrenal esquerda apresenta geralmente forma de amendoim. Em secção transversal, a adrenal direita tem forma triangular ou alongada, e a adrenal esquerda forma de haste. (Llabres-Diaz & Dennis, 2002).
- Intensidade do sinal: é semelhante em ambas as adrenais. Em imagens ponderadas em T2, as adrenais são geralmente hiperintensas em relação ao fígado e músculo epaxial, e hipointensas em relação ao baço e gordura retroperitoneal. Em imagens ponderadas em T1, as adrenais são isointensas em relação a todas as estruturas de tecidos moles, excetuando em relação à gordura retroperitoneal, para a qual são hiperintensas. (Llabres-Diaz & Dennis, 2002).
- Clareza do contorno: o contorno da adrenal esquerda é mais definido que o contorno da direita, especialmente se a adrenal direita estiver em contacto com o fígado e com a veia cava caudal. (Llabres-Diaz & Dennis, 2002).

As imagens de uma RM são úteis na previsão da natureza da massa (benigna ou maligna), e na avaliação da invasão tumoral de estruturas adjacentes; este método de diagnóstico por imagem apresenta boa capacidade de deteção para lesões pequenas. (Myers, 1997; Llabres-Diaz & Dennis, 2002; Brouns *et al.*, 2011).

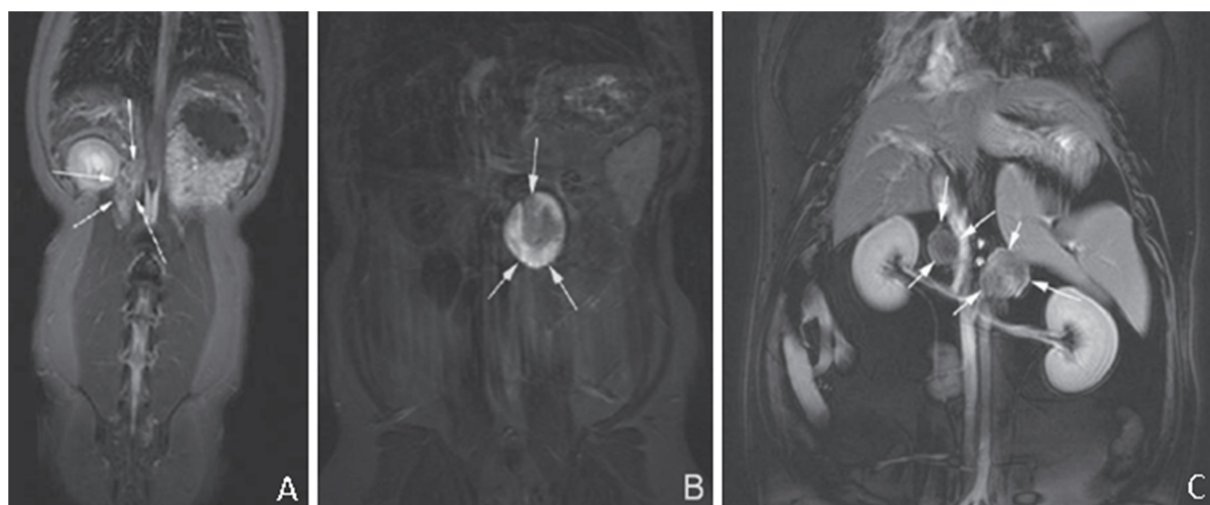


Figura 7: Imagem de ressonância magnética das glândulas adrenais caninas (setas brancas), num plano dorsal, ponderadas em T2; em que A mostra adrenomegália direita, B adrenomegália esquerda e C adrenomegália bilateral. (Adaptado de Gavin & Rodney, 2009: 280-281).

3.3.4. Comparação entre as técnicas de diagnóstico por imagem

A ecografia, a RM e a TC são três métodos de diagnóstico por imagem relevantes para o diagnóstico de incidentalomas adrenais; diferenças entre as três técnicas são explicadas abaixo na tabela 2.

Tabela 2: Diferenças entre ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. (Adaptado de Aguiar, 2013; Labruyère & Schwarz, 2013; Pinheiro, 2014; Matton & Nyland, 2015: 1-2).

Ecografia	Tomografia computadorizada	Ressonância magnética
Não usa radiação ionizada (seguro para os operadores)	Radiação ionizada (riscos para os operadores)	Sem radiação ionizada; até ao momento não se identificou nenhum efeito colateral para a saúde pela exposição ao campo magnético e às ondas de rádio gerados pela ressonância magnética
Imagem resulta de ultra-sons e receção dos seus ecos	A imagem resulta da atenuação dos raios-x ao passarem pelo corpo do animal	A imagem resulta de um mapa de átomos de hidrogénio do corpo do animal
Aquisição de imagens em movimento, bidimensionais, num plano axial ou lateral	Aquisição das imagens num plano transversal sendo possíveis reconstruções de outros planos	Aquisição de imagens em qualquer plano
Aquisição da imagem em tempo real	Aquisição rápida de imagem, usualmente em poucos minutos	Aquisição lenta, usualmente 30 a 60 minutos
NA	Espessura de corte das imagens - mínimo de 0,5 mm	Espessura de corte das imagens - mínimo de 2 mm
Bom detalhe para tecidos moles, para líquidos e estrutura interna dos órgãos	Bom detalhe para ossos e tecidos moles sobretudo se for usado meio de contraste	Ótimo detalhe para tecidos moles
Pode ser feita sem tranquilização do paciente	Necessidade de sedação / anestesia para imobilização do animal	Necessidade de sedação / anestesia para imobilização do animal
Custo reduzido, bastante acessível	Custo elevado, moderadamente acessível	Custo muito elevado, ainda pouco acessível em Medicina Veterinária

NA: não aplicável.

4. Alterações de volume das glândulas adrenais - diagnósticos diferenciais de incidentalomas

Após o diagnóstico da massa adrenal é importante definir a sua natureza - não tumoral, tumoral benigna ou tumoral maligna, a sua origem - córtex ou medula, e a capacidade de sintetizar hormonas – massa funcional ou não funcional (tabela 3). (Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011).

Os tumores adrenais podem ser de pequenas ou grandes dimensões, unilaterais ou bilaterais, benignos ou malignos, encapsulados ou invasivos, funcionais ou não funcionais, primários ou metastáticos. (Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011).

Os tumores benignos tendem a ser pequenos, inferiores a 2 cm, e não invadem as estruturas vasculares próximas. Os tumores malignos tendem a ser maiores, apresentam um crescimento rápido, podem invadir a vasculatura adjacente e metastizar para os linfonodos regionais, fígado e pulmões. Neste sentido, após o diagnóstico de incidentaloma adrenal, é recomendado realizar uma ecografia abdominal completa e uma radiografia torácica. Alguns tumores malignos do córtex adrenal apresentam calcificações, e quando a mineralização é evidente, são sugestivas de malignidade. As massas adrenais podem também ser metástases de tumores primários, tais como tumores do pulmão, da mama, da próstata, do estômago e do pâncreas, carcinomas, melanomas e linfomas. (Kintzer & Mark, 1997; Alenza, 2011; Cook *et al.*, 2014).

As neoplasias corticais podem exibir uma produção excessiva de hormonas (tumores funcionais), ou não funcionais (não secretores de hormonas). Os tumores funcionais podem secretar cortisol (provocam a síndrome de *Cushing*), aldosterona (provocam a síndrome de *Conn*) e hormonas sexuais esteroides ou seus precursores como a progesterona, estrogénios e androgénios (provocam a síndrome de *Cushing* atípico). Já as neoplasias medulares são normalmente funcionais exibindo produção excessiva de catecolaminas. (Alenza, 2011).

Finalmente, se a massa for de natureza não tumoral, pode ter todas as origens descritas abaixo na tabela 3 (em “Não tumoral”), sendo a hiperplasia a mais comum, geralmente apresentando quadro compatível com excesso de produção hormonal, e dando origem à síndrome de *Cushing*. Adrenais hiperplásicas normalmente estão aumentadas de forma simétrica com manutenção da sua arquitetura normal nos exames de imagem (hiperplasia difusa), mas também podem apresentar aumentos assimétricos, com macro ou micronódulos no córtex adrenal, de diferentes ecogenecidades, radiopacidades e densidades nos métodos de diagnóstico por imagem. (Antonini, 2004; Pey *et al.*, 2013).

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de incidentalomas adrenais: classificação quanto à sua natureza e capacidade de produção hormonal. (Adaptado de Mooney & Peterson, 2004: 154; Alberti, 2009).

Natureza da massa	Origem da massa	Capacidade de síntese hormonal excessiva
Tumoral benigna – usualmente pequena, não invasiva, não metastática e pode apresentar calcificações	Córtex adrenal	Funcional ou não funcional
	Medula adrenal	Geralmente funcional
Tumoral maligna – usualmente maior, invasiva, hemorrágica, com focos de necrose e pode apresentar calcificações	Córtex adrenal	Funcional ou não funcional
	Medula adrenal	Geralmente funcional
	Metástases	Geralmente não funcionais
	Hiperplasia	Geralmente funcional
	Quística / pseudoquística	Não funcional
Não tumoral	Infeciosa / inflamatória / granulomatosa	Não funcional
	Traumática	Não funcional

4.1. Tumores adrenais

Uma glândula adrenal de grandes dimensões com perda de arquitetura normal e envolvimento vascular, associada a uma glândula contralateral atrofiada tem geralmente origem neoplásica. Os tumores podem ser confundidos com quistos, hematomas ou lipomas, sendo por isso importante uma abordagem diagnóstica posterior para determinar a etiologia da massa. (Nelson & Couto, 2008: 844).

Aparentemente os tumores desenvolvem-se autonomamente e originam hipercortisolémia/hiperadrenocorticismo adrenal-dependente ou síndrome de *Cushing* (primário, independentemente da estimulação da ACTH hipofisária), hiperaldosteronismo ou síndrome de *Conn* (produção autónoma de aldosterona), síntese de concentrações excessivas de esteroides sexuais ou síndrome de *Cushing* atípico, ou excesso de produção de catecolaminas (feocromocitomas). Do ponto de vista histológico, os tipos funcionais referidos podem ser classificados como adenomas ou carcinomas. Existem ainda outros dois tipos histológicos: mielolipomas e lipomas, sendo geralmente não funcionais e constituídos por tecido adiposo (tabela 4). (Muhlbauer & Kneller, 2013: 428; Feldman *et al.*, 2015: 383-384).

Geralmente, os adenomas corticais apresentam margens regulares, são de tamanho pequeno, estão encapsulados e podem apresentar algumas zonas de necrose. É possível haver

alterações de homogeneidade do parênquima tal como focos de calcificação. Estes tumores podem ter de 1 a 6 cm de diâmetro. Já os carcinomas adrenocorticais normalmente não possuem cápsula, são altamente vascularizados, podendo apresentar zonas de degenerescência, necrose, hemorragia ou calcificação parcial e tendem a invadir as estruturas adjacentes às glândulas adrenais, sendo possível a metastização. Podem apresentar dimensões que ultrapassem 50% do tamanho do rim normal do indivíduo. (Muhlbauer & Kneller, 2013: 427; Feldman *et al.*, 2015: 383-384).

Tabela 4: Sistematização dos tipos de tumores possíveis, relação com a produção hormonal e as síndromes a que dão origem. (Adaptado de Mooney & Peterson, 2004: 217; J. Leonardo, 2013).

Tipo histológico / comportamento biológico		Hormonas que secretam / síndrome a que dão origem	
Adenoma	→ Benigno (composto por células glandulares)	Ambos podem originar massas funcionais	→ Cortisol: síndrome de <i>Cushing</i> ou hiperadrenocorticismismo
Carcinoma	→ Maligno (composto por células glandulares)		→ Aldosterona: síndrome de <i>Conn</i> ou hiperaldosteronismo → Hormonas sexuais ou precursores: síndrome de <i>Cushing</i> atípico
Mielolipoma	→ Benigno (composto por tecido adiposo e hematopoiético)		
Lipoma	→ Benigno (composto por tecido adiposo)		
Apudomas ou carcinóides	→ Normalmente maligno (composto por células APUD que secretam quantidades excessivas de neuropeptídeos e aminas)	Normalmente originam massas funcionais	→ Catecolaminas: síndromes hipertensivos

APUD: *amine precursor uptake decarboxylation*.

4.1.1. Tumores adrenocorticais secretores de glucocorticóides

As massas adrenais com produção autónoma de grandes quantidades de cortisol originam atrofia da glândula adrenal contralateral, por excesso de glucocorticóides que exercem um mecanismo de *feedback* negativo tanto no hipotálamo (inibindo a secreção de CRH), como na hipófise (bloqueando a libertação de ACTH). (Nelson & Couto, 2008: 844).

4.1.1.1. Sinais clínicos frequentes

Os cães com hipercortisolémia tendem a apresentar polidipsia, poliúria, polifagia, fraqueza muscular, letargia, intolerância ao exercício, taquipneia, ansiedade, imunossupressão, dilatação

abdominal (abdómen pendular), alopecia endócrina (normalmente bilateral simétrica), fragilidade da pele, atrofia cutânea, calcinose cutânea, hiperpigmentação da pele, resistência à insulina, hepatomegalia e diminuição da função sexual, podendo ainda ter sintomatologia relacionada com efeito massa. (Kintzer & Mark, 1997; Alenza, 2011; Loste *et al.*, 2013).

Os achados laboratoriais, hematológicos, bioquímicos e urinários mais frequentes associados à presença de tumores adrenocorticais secretores de cortisol, encontram-se indicados na tabela abaixo (tabela 5). (Morris & Dobson, 2001: 217; Mooney & Peterson, 2004: 157; Nelson & Couto, 2008: 812; Bruyette, 2008; Feldman *et al.*, 2015: 396).

Tabela 5: Achados laboratoriais de exames de rotina em animais com hipercortisolémia. (Adaptado de Morris & Dobson, 2001: 217; Mooney & Peterson, 2004: 157; Villiers & Blackwood, 2005: 280; Nelson & Couto, 2008: 815; Bruyette, 2008; Feldman *et al.*, 2015: 396).

Hematologia	• Linfopenia
	• Eosinopenia
	• Neutrofilia
	• Monocitose
	• Eritrocitose
	• Trombocitose
Bioquímica	• Aumento da ALP
	• Aumento da ALT
	• Hiperglicémia
	• Diminuição da BUN
	• Hipercolesterolémia
	• Hipertrigliceridémia
Urianálise	• Aumento dos sais biliares
	• Glicosúria (< 10% dos casos)
	• Proteinúria
	• Infecção do trato urinário
	• Densidade urinária abaixo de 1.015, embora frequentemente possa ser inferior a 1.008
Outros achados	• Diminuição da concentração da T4 total
	• Resposta anormal à TSH e à TRH exógena
	• Aumento da concentração de PTH

ALP: fosfatase alcalina; ALT: alanina aminotransferase; BUN: *blood urea nitrogen*; T4: tiroxina; TSH: tirotrofina; TRH: hormona libertadora de tirotrofina; PTH: paratormoma.

4.1.1.2. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de hiperadrenocorticismismo é estabelecido recorrendo a testes de função confirmatórios (anexo a) como estimulação com ACTH, teste de supressão com dexametasona a doses baixas e determinação do rácio cortisol:creatinina na urina. A confirmação

histológica definitiva da origem do tecido, muitas vezes só é possível no exame *post-mortem* por histopatologia das massas excisadas, pois a realização da PAAF (punção aspirativa com agulha fina) raramente permite a distinção entre carcinomas e adenomas e pode causar disseminação tumoral e/ou hemorragias. (Kintzer & Mark, 1997; Zarco-González & Herrera, 2004; Sieber-Ruckstuhl, 2010).

4.1.1.3. Tratamento

O mitotano e o trilostano são opções terapêuticas para cães com *Cushing*, sendo que o mitotano é eficaz em mais de 50% dos cães com tumores adrenais. (Alenza, 2011).

As indicações para terapia com mitotano incluem doença metastática agressiva, tumores inoperáveis, riscos cirúrgicos para o paciente, doença residual após adrenalectomia e recusa de cirurgia pelo proprietário. O mitotano deve ser usado como um verdadeiro agente quimioterápico com o objetivo de destruir todo o tecido tumoral, pois é um fármaco adrenocorticolítico. Apesar do mecanismo de ação do mitotano não ser totalmente conhecido, Brouns e col. (2011) sugerem que é metabolizado nas mitocôndrias adrenocorticais e que provoca citotoxicidade por dano oxidativo através da produção de radicais livres. Assim, o seu principal efeito é a degeneração focal da zona fasciculada e reticulada do córtex adrenal, o que pode originar uma insuficiência adrenal. O protocolo de terapia com mitotano está descrito abaixo no quadro 1. (Kintzer & Mark, 1997; Brouns *et al.*, 2011).

Alguns animais desenvolvem toxicidade ao mitotano e o tratamento tem de ser interrompido, limitando a indução intencional de insuficiência adrenocortical. Os efeitos adversos da terapia podem incluir anorexia, letargia, fraqueza e diarreia. (Kintzer & Mark, 1997; Dobson & Lascelles, 2010: 320).

Quadro 1: Protocolo de terapia com mitotano. (Adaptado de Kintzer & Mark, 1997; Morris & Dobson, 2001: 219; Dobson & Lacelles, 2010: 319-320).

Fase de indução:

- Administrar mitotano a uma dose de 50 a 75 mg/kg/PO/SID durante aproximadamente 10 a 14 dias (com comida para aumentar a sua absorção intestinal); e prednisolona a uma dose de 0,2 mg/kg/PO/SID.
- Teste de estimulação com ACTH 10 a 14 dias após o início do tratamento (suprimir administração de glucocorticóides na manhã do teste para não interferir com o cortisol sérico).
 - Se a concentração sérica de cortisol diminuir mas permanecer dentro de valores aceitáveis, continuar a terapia com a mesma dosagem e fazer um teste de estimulação com ACTH novamente 14 dias depois, para avaliar se o cortisol se encontra abaixo dos valores de referência.
 - Se a concentração sérica de cortisol permanecer inalterada desde o início da terapêutica, a dose diária de mitotano deve ser aumentada cumulativamente em 50 mg/kg/SID, aumentos com intervalos de 10 a 14 dias, até que o teste de estimulação com ACTH demonstre diminuição do valor sérico de cortisol.

Fase de manutenção:

- Administrar mitotano a uma dose de 75 a 100 mg/Kg/PO/por semana/doses divididas, em simultâneo com glucocorticóides (uma vez que as concentrações de cortisol séricas já estarão abaixo dos valores normais).
- Teste de estimulação com ACTH um a dois meses após início da fase de manutenção.
 - Se a concentração de cortisol sérico subir para o normal, a dose de mitotano deve ser aumentada em 50% à dose semanal.
 - A administração de mitotano deve ser descontinuada caso se desenvolva síndrome de *Addison* iatrogénica, e estes cães devem iniciar terapia com glucocorticóides e mineralocorticóides.

O trilostano é um inibidor competitivo da síntese de esteroides, com efeito adrenocorticoestático, e tem sido usado por ser seguro e eficaz no tratamento paliativo de tumores adrenocorticais, mesmo na presença de metástases. No entanto o seu objetivo é apenas controlar os efeitos da secreção de glucocorticóides em excesso, pois o fármaco não tem efeito sobre o crescimento tumoral. O protocolo de terapia com trilostano está descrito abaixo no quadro 2. (Bruyette, 2008; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Dobson & Lascelles, 2010: 319).

Os efeitos adversos da terapia com trilostano incluem letargia, vômito e diarreia. (Bruyette, 2008; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Dobson & Lascelles, 2010: 319).

Quadro 2: Protocolo de terapia com trilostano. (Adaptado de Villiers & Blackwood, 2005: 285; Ramsey, 2014: 397-398).

- Administrar 2 a 5 mg/kg/PO/SID, de preferência iniciar com a dose mais baixa e ir aumentando gradualmente até à mais alta.
- Teste de estimulação com ACTH 10 a 15 dias após o início do tratamento (o teste deve ser realizado cerca de 4 a 6 hrs após a administração de trilostano porque este tem uma semi-vida curta).
 - Se a concentração sérica de cortisol pós-ACTH diminuir para menos de 20 nmol/l, a administração de trilostano deve ser interrompida por 48 hrs e depois reintroduzida a doses baixas.
 - Se a concentração sérica de cortisol pós-ACTH se mantiver entre 20 a 120 nmol/l, o paciente está debaixo da dose terapêutica e a terapia com trilostano deve ser mantida.
 - Se a concentração sérica de cortisol pós-ACTH aumentar para valores acima de 120 nmol/l, a administração de trilostano deve passar a ser BID.

Bons candidatos cirúrgicos são cães que não têm metástases identificáveis, nos quais a massa aparenta ser completamente excisável nos meios complementares de diagnóstico por imagem. (Sieber-Ruckstuhl, 2010).

Tratamento pré-cirúrgico com mitotano ou trilostano pode ser indicado em cães que têm sinais severos de hiperadrenocorticismos. (Dobson & Lascelles, 2010: 320).

A remoção cirúrgica dos tumores adrenocorticais é geralmente complexa, pois ambas as adrenais estão envolvidas por sistema nervoso simpático e parassimpático, que deverá ser dissecado recorrendo a material cirúrgico não traumático. A excisão da glândula deve ser completa sem que a cápsula do tumor seja lesionada e considerando a proximidade das adrenais com grandes vasos. (Zarco-González & Herrera, 2004; Nelson & Couto, 2008: 828).

Durante e após a cirurgia é necessário administrar glucocorticóides para prevenir o desenvolvimento súbito de insuficiência adrenocortical (tabela 6), uma vez que a glândula contralateral está, na maioria dos casos atrofiada e, conseqüentemente, não produz uma quantidade de cortisol suficiente para responder às necessidades orgânicas. Uma insuficiência adrenocortical súbita pode dar origem a complicações secundárias tais como insuficiência adrenal aguda, insuficiência renal aguda, tromboembolismo pulmonar, pneumonia, pancreatite e paragem cardíaca. (Kintzer & Mark, 1997; Bruyette, 2008).

Tabela 6: Protocolo de administração de glucocorticóides e de fluidoterapia numa adrenalectomia. (Adaptado de Kintzer & Mark, 1997; Sieber-Ruckstuhl, 2010).

	Fármaco	Dose	Via de administração
Período pré-cirúrgico	Dexametasona	0,1 a 0,2 mg/kg	Intravenosa
Período intra-cirúrgico	Solução de electrólitos isotónica (ex: Ringer Lactato)	10 ml/kg	Intravenosa
Imediatamente após a cirurgia	Dexametasona	0,1 a 0,2 mg/kg	Intravenosa
Período pós-cirúrgico	Solução de eletrólitos isotónica (ex: Ringer Lactato)	10 ml/kg	Intravenosa
	Dexametasona	0,1 a 0,2 mg/kg	Intravenosa

O teste de estimulação com ACTH deve ser realizado 24 a 48 horas após a cirurgia para avaliar as reservas hormonais adrenais e para tentar excluir a hipótese de metástases. Se os animais apresentarem insuficiência adrenal deve iniciar-se terapêutica com prednisolona a uma dose de 0,2 a 0,3 mg/kg/BID durante três a quatro dias e, posteriormente, a dose deve ser reduzida ao longo de um período de 10 a 14 dias para uma dose diária de manutenção de 0,2 mg/kg. Esta dose deve ser mantida até recuperação da função da glândula adrenal remanescente, de acordo com os testes de estimulação com ACTH, o que ocorre em média até dois a três meses após o início do tratamento. A suplementação com prednisolona no período pós-operatório é desnecessária em animais que depois dos testes de estimulação com ACTH, revelem uma resposta do cortisol compatível com tumor residual. (Kintzer & Mark, 1997; Ramsey, 2014: 331-333).

4.1.2. Tumores adrenocorticais secretores de aldosterona

O aumento da secreção de aldosterona tem sido descrito em cães, apesar de ser uma condição rara. O hiperaldosteronismo primário (causado por tumores do córtex adrenal), também chamado de síndrome de *Conn*, origina níveis séricos de aldosterona elevados, com excreção renal de potássio e retenção de sódio; como resposta, a aldosterona provoca a conservação sérica da água, o que aumenta o volume circulante, e consequentemente origina o principal sinal clínico da síndrome de *Conn*, a hipertensão. A conservação de sódio leva à supressão do sistema renina – angiotensina – aldosterona, diminuindo os níveis plasmáticos de renina. (Myers, 1997; Nelson & Couto, 2008: 844-845; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Brum, 2012).

4.1.2.1. Sinais clínicos frequentes

Os animais tendem a apresentar fraqueza muscular generalizada ou episódica, ventroflexão do pescoço, polidipsia, poliúria, noctúria, excreção urinária de potássio excessiva e consequentemente hipocalémia, hipofosfatémia (raramente), hipomagnesiémia, alcalose metabólica,

aumento da ALP e hipertensão (sinais clínicos associados a hipertensão sistêmica incluem: diminuição da visão ou cegueira e sinais neurológicos como convulsões, vasodilatação, ansiedade, epistaxis e respiração ofegante). (Myers, 1997; Nelson & Couto, 2008: 844-845; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011; Loste *et al.*, 2013).

4.1.2.2. Diagnóstico

Para diagnosticar definitivamente massas adrenais secretoras de aldosterona, é necessária a documentação de um aumento inadequado da concentração de aldosterona sérica em combinação com baixa atividade da renina sanguínea. A concentração sérica de aldosterona em animais com síndrome de *Conn* é geralmente superior a 600 pmol/l. Em Medicina Humana a concentração basal de aldosterona é comparada com a concentração sérica da renina, que em hiperaldosteronismo primário, deverá estar diminuída. Infelizmente, a medição da atividade sérica da renina não está validada para Medicina Veterinária. (Villiers & Blackwood, 2005: 289; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Brum, 2012).

4.1.2.3. Tratamento

A adrenalectomia é o tratamento de eleição para a forma de hiperaldosteronismo unilateral e deve seguir as indicações para adrenalectomia descritas acima, no ponto 4.1.1.3. Se a cirurgia não for opção deve ser realizado tratamento médico. Se o animal desenvolver hipocalcemia grave deve-se administrar gluconato de potássio a uma dose de 2 a 6 mmol/IV/BID em infusão contínua lenta (não deve exceder os 0,5 mmol/kg/hr), ou potássio via oral começando com doses de 2mEq por 4,5 kg de peso vivo, na comida; e espironolactona a uma dose de 2 mg/kg/SID reduzindo assim a eliminação renal de potássio. Se a hipertensão for grave, o tratamento deve incluir bloqueadores de cálcio como amlodipina a uma dose inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg/SID ou BID/PO. A dose pode ser aumentada em 0,4 mg/kg até a pressão arterial do cão atingir valores normais (pressão sistólica: 100-160 mmHg; pressão diastólica: 60-110 mmHg; pressão média: 90-120 mmHg). (Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011; Ramsey, 2014: 20-21, 326-328).

4.1.3. Tumores adrenocorticais secretoras de hormonas sexuais

O aumento da secreção de progesterona, estrogénios e androgénios em cães tem sido descrito apesar de ser uma condição rara, pois as gónadas são as maiores produtoras destas hormonas, ao contrário das glândulas adrenais que comparativamente com as gónadas sintetizam pequenas quantidades de esteroides sexuais (por exemplo: as glândulas adrenais apenas produzem 20% da testosterona). É importante referir que os tumores adrenais secretoras de hormonas sexuais, raramente se apresentam como incidentalomas, uma vez que são geralmente sintomáticos. (Nelson & Couto, 2008: 830; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Brouns *et al.*, 2011).

Este tipo de massas são normalmente associados à síndrome de *Cushing* atípico por apresentarem sinais clínicos semelhantes a hiperadrenocorticismos mas causados pelo aumento dos esteroides sexuais. (Oliver, 2007; Nelson & Couto, 2008: 830).

4.1.3.1. Sinais clínicos frequentes

Podem ser assintomáticos ou apresentar sinais semelhantes a hiperadrenocorticismo, tais como: polidipsia, poliúria, alopecia endócrina, taquipneia, hepatopatias e por consequência alterações no perfil das enzimas hepáticas. (Oliver, 2007; Alenza, 2011).

4.1.3.2. Diagnóstico

Normalmente só se opta por fazer perfis de hormonas esteroides quando os testes de rotina da função adrenal (estimulação com ACTH, teste de supressão com dexametasona a doses baixas e rácio cortisol:creatinina na urina) são negativos para hiperadrenocorticismo e o cão exhibe sinais de *Cushing*, indicando possibilidade de apresentar a variante atípica. (Myers, 1997; Oliver, 2007; Dobson & Lascelles, 2010: 322).

A pesquisa de perfis hormonais deve incidir sobre os esteroides sexuais possivelmente envolvidos nesta doença, tais como: androstenediona, desidroepiandrosterona, testosterona, progesterona e estrogénio. No entanto a interpretação dos resultados deverá ser cuidada, pois estas hormonas podem ser secretadas por outros órgãos (como as gónadas) que não as adrenais, e por isso ser independentes da estimulação da ACTH. (Oliver, 2007; Dobson & Lascelles, 2010: 322).

A medição dos níveis séricos de 17-OHP (17-hidroxiprogesterona) após estimulação com ACTH tem mostrado ser útil para diagnosticar casos de síndrome de *Cushing* atípico ou documentar níveis de esteroides sexuais aumentados. A metodologia do teste é igual à descrita em “estimulação com ACTH” (anexo a), mas ao invés de se medir a concentração sérica de cortisol, mede-se a concentração sérica de 17-OHP. Em cães saudáveis a concentração séria de 17-OHP pós-ACTH deve estar entre 1 a 8 nmol/l, enquanto que, em cães com *Cushing* atípico, a 17-OHP plasmática deverá responder exageradamente à estimulação com ACTH, evidenciando concentrações séricas entre 6,5 e 38 nmol/l pós-estimulação. (Villiers & Blackwood, 2005: 283).

4.1.3.3. Tratamento

Os animais podem ser submetidos a tratamento cirúrgico para remoção da adrenal afetada, ou tratamento médico com mitotano (quadro 1) e trilostano (quadro 2), usando as mesmas indicações descritas em 4.1.1.3. Alguns estudos defendem a aplicação da melatonina e de fitoestrogénios por apresentarem eficácia na inibição dos intermediários da formação do estradiol. No entanto esta abordagem terapêutica está pouco explorada no âmbito da Medicina Veterinária, carecendo de validação clínica e por ser pouco acessível e dispendiosa. (Villiers & Blackwood, 2005: 285; Oliver, 2007).

4.1.4. Tumores medulares adrenais

4.1.4.1. Feocromocitoma

O feocromocitoma é o tumor mais comum da medula adrenal. É um tumor neuroendócrino funcional das células cromafins da região medular adrenal e tende a produzir uma quantidade excessiva de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina). Pode apresentar uma

localização unilateral ou bilateral e, apesar de raro, a sua forma maligna invade frequentemente o fígado, pulmões, linfonodos regionais, baço, ossos e sistema nervoso central. (Morris & Dobson, 2001: 216; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011; Seixas & Alho, 2013; Muhlbauer & Kneller, 2013: 429; Pey P. *et al.*, 2014).

4.1.4.1.1. Sinais clínicos frequentes

Os sinais clínicos frequentes são devidos ao excesso de catecolaminas circulantes e/ou ao efeito massa causado pelo tumor. O quadro clínico é variável podendo os animais manifestar fraqueza, letargia, vômitos, diarreia, polidipsia e poliúria, colapso episódico, taquiarritmias, paragem cardíaca, taquipneia, dispneia, convulsões, dor abdominal, distensão abdominal e hipertensão moderada a grave, constante ou paroxística, dependendo do padrão de libertação de catecolaminas. No entanto aproximadamente 50% dos cães são assintomáticos. (Myers, 1997; Morris & Dobson, 2001: 220; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Alenza, 2011; Seixas & Alho, 2013; Loste *et al.*, 2013).

4.1.4.1.2. Diagnóstico

A determinação de catecolaminas e seus metabolitos em amostras de urina de 24 horas ou a medição de metanefrinas no plasma (designação genérica para metanefrina e normetanefrina resultantes da metilação da adrenalina e noradrenalina) são propostas por alguns autores como testes diagnósticos para feocromocitomas, à semelhança dos testes padrão utilizados em Medicina Humana, apesar das limitações do uso destes testes em Medicina Veterinária. É importante referir, que a medula adrenal integra o sistema paraganglionar, constituído por corpos vagais, quimiorreceptores e pequenos grupos de células cromafins noutros locais do organismo, que podem originar feocromocitomas extra-adrenais (embora sejam bastante raros), também eles capazes de produzirem excesso de catecolaminas circulantes e atribuindo por isso pouca especificidade diagnóstica à medição de catecolaminas e metanefrinas para diagnosticar feocromocitomas adrenais. (Morris & Dobson, 2001: 220; Zarco-González & Herrera, 2004; Rizzo *et al.*, 2008; Dobson & Lascelles, 2010: 323; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Loste *et al.*, 2013; Green & Frank, 2013; Junqueira & Carneiro, 2013: 249-250).

Só recorrendo a histopatologia da massa medular adrenal é que o diagnóstico definitivo de feocromocitoma pode ser feito, no entanto a PAAF está contraindicada, pois a agulha ao entrar em contacto com o tumor, pode desencadear uma crise hipertensiva por manipulação, libertando uma quantidade excessiva de catecolaminas para a circulação; a análise histopatológica pós-cirúrgica da massa é a melhor opção, embora nem sempre seja possível a realização de adrenalectomia. Por tudo o referido, o diagnóstico de feocromocitoma *ante-mortem* tem sido um desafio na Medicina Veterinária. (Zarco-González & Herrera, 2004; Loste *et al.*, 2013; Green & Frank, 2013).

4.1.4.1.3. Tratamento

O tratamento definitivo de eleição para os tumores medulares adrenais é a adrenalectomia (descrita acima em 4.1.1.3.) que deverá ser realizada de forma cuidadosa já que a manipulação do

tumor pode provocar uma crise hipertensiva fatal. Se a cirurgia não for opção devido ao estado clínico do animal ou por recusa do proprietário, pode usar-se um antagonista alfa-adrenérgico como a fenoxibenzamina a uma dose de 0,25 mg/kg/PO/BID para animais com hipertensão; e propranolol a uma dose de 0,02 a 0,08 mg/kg/TID/IV lentamente em caso de arritmias cardíacas. A dose de propranolol pode ser aumentada de 0,1 a 1,5 mg/kg/PO, se a função miocárdica estiver comprometida. Até à data, não existe quimioterapia disponível que seja eficaz no tratamento destas neoplasias, e por isso os fármacos descritos acima apenas permitem o controlo dos sinais clínicos. (Zarco-González & Herrea, 2004; Dobson & Lascelles, 2010: 323; Alenza, 2011; Ramsey, 2014: 339-340, 311-312).

4.1.4.2. Neuroblastoma

O neuroblastoma é outro tumor neuroendócrino descrito em cães, com origem na medula adrenal, que se presume ser derivado de restos embrionários do gânglio simpático. É um tumor bastante raro, de elevada malignidade, clínica e histologicamente muito semelhante ao feocromocitoma, embora se manifeste geralmente em animais mais jovens e tenha um crescimento muito mais rápido que o feocromocitoma. O tratamento é semelhante ao descrito em 4.1.4.1.3. (Marcotte *et al.*, 2004).

4.2. Hiperplasia adrenal

A hiperplasia ocorre quando as células corticais da glândula adrenal se multiplicam por processos de mitose, ocorrendo assim um aumento do número de células secretoras de hormonas, podendo ser difusa ou nodular; é devida ao excesso de estímulo das células corticotróficas pela ACTH proveniente da hipófise (afeta geralmente ambas as glândulas) e origina o hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (ou secundário). A hiperestimulação hipofisária pode ser devida a tumores da hipófise (geralmente macro ou microadenomas). Nestes casos, as adrenais podem estar aumentadas de forma simétrica com manutenção da sua arquitetura ou, podem apresentar nódulos assimétricos dispersos pelo córtex. (Antonini, 2004; Pey *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos são bastante idênticos aos referidos em 4.1.1.1. pois estes cães também apresentam hipercortisolémia.

Para o diagnóstico definitivo de hiperadrenocorticismismo, deverão ser realizados os testes endócrinos de função adrenal (anexo a). No entanto para diferenciar hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente de hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente têm de ser realizados testes de supressão de função adrenal como: supressão com dexametasona a doses baixas (anexo a), supressão com dexametasona a doses altas (anexo d) e concentração plasmática de ACTH (anexo d); recomenda-se também a avaliação da hipófise por métodos de diagnóstico por imagem. (Nelson & Couto, 2008: 820).

O tratamento de eleição é o protocolo terapêutico com mitotano (quadro 1) e, se possível a hipofisectomia. (Bruyette, 2008).

4.3. Outras alterações adrenais

Os animais que apresentem este tipo de alterações são geralmente assintomáticos, exceto quando estas lesões adquirem grandes dimensões e comprimem as estruturas adjacentes provocando efeito massa (tabela 7). (Martins *et al.*, 2008).

Tabela 7: Heterogeneidade etiológica de outros tipos de massas que não de origem hiperplásica ou tumoral. (Adaptado de Martins *et al.*, 2008; Alberti, 2009).

Tipo de massa	Características da massa
Quisto	Conteúdo líquido, ocasionalmente com contornos irregulares.
Massa pseudoquística	Conteúdo líquido, podem ser divididos em quatro categorias: parasitários, pseudoquistos, epiteliais e endoteliais (angiomatosos ou linfagiectásicos).
Abcesso / granuloma adrenal	De origem inflamatória, infecciosa ou parasitária. Conteúdo pode variar entre líquido e caseoso, apresentam parede irregular.
Hematoma / hemorragia intra-adrenal	Na maioria dos casos pode ser completamente absorvido(a) e pode estar associado(a) a traumatismos.
Calcificação	Pode resultar de vários processos como hemorragias, processos inflamatórios ou neoplásicos.

5. Abordagem diagnóstica geral e confirmação de incidentalomas adrenais

Alguns cães apresentam um aumento das dimensões da glândula adrenal sem que este aumento se deva a uma massa adrenal, mais que isso, alguns cães com hiperadrenocorticismos dependente da hipófise apresentam hiperplasia adrenal nodular bilateral, evidenciando aumento irregular das dimensões das glândulas. (Nelson & Couto, 2008: 844; Alenza, 2011).

Quando a largura máxima da glândula ultrapassa os 15 mm e há alteração na forma da glândula adrenal, deve suspeitar-se de uma massa adrenal. Além disso, ocorrem alterações de ecogenecidade ecográfica das glândulas adrenais, que se apresentam heterogêneas. (Nelson & Couto, 2008: 844; Alenza, 2011).

O diagnóstico definitivo de uma massa adrenal é estabelecido após estudo histopatológico, que muitas vezes não é realizado, devido às dificuldades na obtenção de amostras para biópsia, sem realização de laparotomia ou adrenalectomia. (Labelle *et al.*, 2004; Alenza, 2011).

Uma vez confirmada a massa adrenal, deve-se avaliar o seu potencial de invasão local ou à distância (metástases), obter informações clínicas quanto à história pregressa, avaliar a pressão arterial, realizar exame físico e exames complementares de diagnóstico (ex: analítica sanguínea e de urina), com o objetivo de realizar os testes hormonais apropriados à suspeita e o tratamento mais adequado. (Alenza, 2011).

Se os cães forem assintomáticos e apresentarem uma massa adrenal de pequenas dimensões, possivelmente benigna e não funcional, pode ser preferível determinar a taxa de crescimento da massa, com base na monitorização clínica frequente, através de ultra-sonografia, ou recorrendo a outros métodos de imagem mais dispendiosos, como TC ou RM. (Nelson & Couto, 2008: 844-845; Alenza, 2011).

Após o diagnóstico e numa fase inicial, se a massa for inferior a 2 cm e não funcional, a avaliação deve ser mensal e, posteriormente, a cada três meses considerando a sua natureza benigna (figura 10). Se a massa adrenal não mudar de tamanho durante esse tempo, o intervalo entre avaliações pode começar a ser mais espaçado; no entanto se a massa adrenal aumentar de tamanho e/ou se desenvolverem sinais clínicos, a adrenalectomia deve ser considerada. (Nelson & Couto, 2008: 845; Alenza, 2011).

Nos casos em que não há sintomatologia clínica, mas a massa adrenal é superior a 2 cm e não homogénea, a adrenalectomia é recomendada (figura 10). (Alenza, 2011).

Caso a massa seja superior a 2 cm de diâmetro e apresente invasão capsular comprovada através de técnicas de diagnóstico por imagem, padrão de crescimento trabecular, sinais de hemorragia, necrose ou sinais de calcificação, a adrenalectomia é recomendada, pois a aparência da massa sugere malignidade. (Labelle *et al.*, 2004).

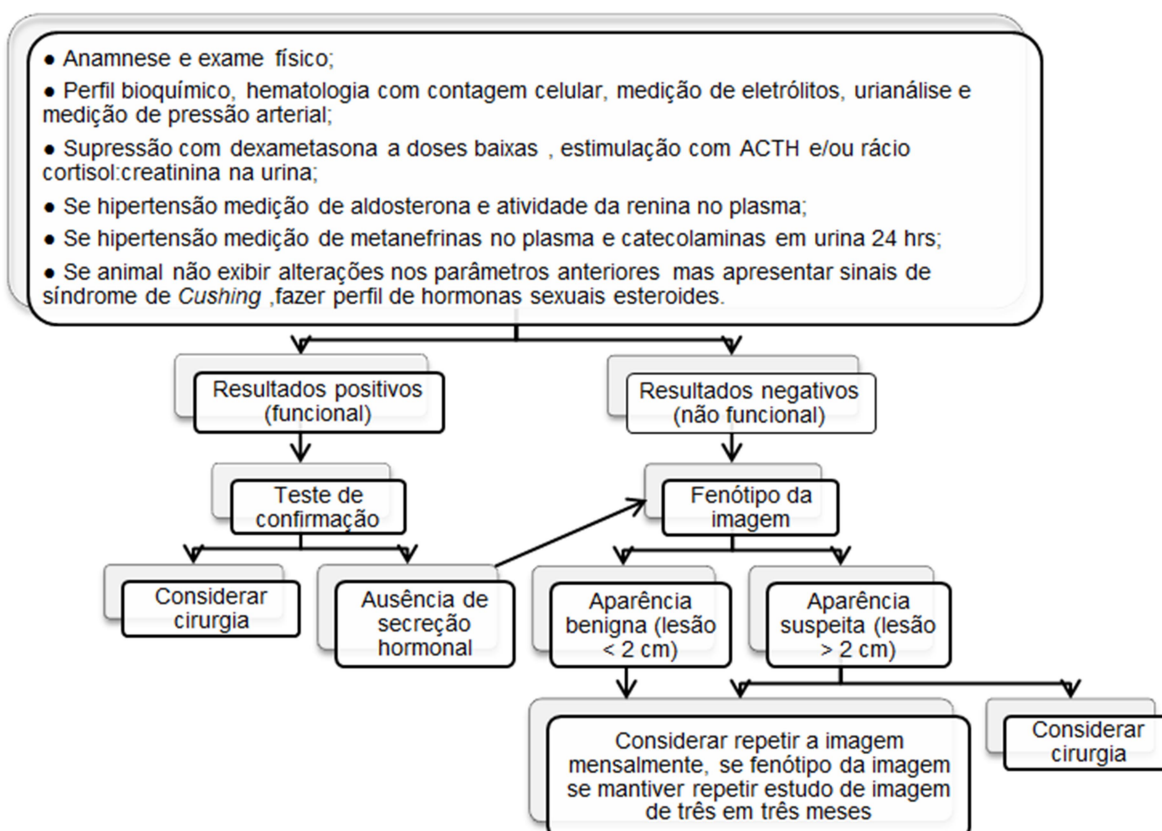


Figura 10: Sistematização da abordagem a pacientes com incidentaloma adrenal; as recomendações para excisão adrenal relacionam-se fundamentalmente com o fenótipo da massa (caso seja não funcional e se aumentar de tamanho recomenda-se a remoção) e com a atividade endócrina da mesma, que se estiver presente, também funciona como indicador clínico para a realização de adrenalectomia. (Adaptado de Myers, 1997; Zarco-González & Herrera, 2004; Argyle *et al.*, 2008: 294; Nelson & Couto, 2008: 844-845; Martins *et al.*, 2009; Alberti, 2009; Sieber-Ruckstuhl, 2010; Loste *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015: 441).

6. Conclusão

Os incidentalomas adrenais, na maioria dos casos apresentam ausência de elementos sintomáticos objetivos que levem à suspeita de determinada massa/síndrome adrenal, e por isso exames complementares de diagnóstico são necessários para fazer a sua diferenciação etiológica, e posteriormente determinar a abordagem terapêutica apropriada. Estudos recentes recomendam a remoção da glândula adrenal afetada, com base no aumento de tamanho da massa e na sua capacidade de síntese hormonal, já que o tipo histológico é difícil de diagnosticar *ante-mortem*. No entanto, ainda existem muitas incertezas no diagnóstico de algumas neoplasias adrenais, pois alguns dos testes extrapolados da Medicina Humana para a Medicina Veterinária não estão validados quanto à sua eficácia, são dispendiosos, não têm valores de referência padronizados para cães, ou, noutros casos, não são exequíveis (como a teste de estimulação com ACTH que deixou de ser comercializada em Portugal).

Existem também incertezas na conduta terapêutica, pois há estudos em desconcordância quanto à frequência da monitorização da massa adrenal, ou quanto à dimensão que esta pode atingir para ter indicação para adrenalectomia. Por tudo isto, a realização de mais estudos prospetivos destinados a definir melhor as estratégias de diagnóstico e terapêutica de incidentalomas adrenais caninos seriam benéficos.

7. Referências bibliográficas

Aguiar L. (2013) Aula de rm de prof. Luis Aguiar, *SlideShare*. Última atualização: 18/08/2013. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/waddancoelhodacruz/aula-de-rm-prof-luis-aguiar>. Acedido em 04/10/2015.

Alberti C. (2009), Incidentalomi surrenali: identificazione eziologica ed elementi di gestione terapeutica. *Mini-ressegna*. 30(5): 243-250.

Alenza D. P. (2011) How I Treat... Adrenal Incidentalomas. *In: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Universidade Complutense de Madrid, Barcelona, 29 Set. – 2 Oct. 2011.

Antonini S., Fragoso M. and Lacroix A. (2004), Hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH) – aspectos clínicos e moleculares, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 48(5): 620-636.

Argyle D., Brearley M. and Turek M. (Eds.) (2008) *Decision Making in Small Animal Oncology*. 1st Ed. IA, USA: Wiley-Blackwell.

Bertolini G., Furlanello T., Lorenzi D., *et al.* (2006) Computed Tomographic Quantification of Canine Adrenal Gland Volume and Attenuation, *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 47(5): 444-448.

Brouns S.H.A., Kerkhofs T.M.A., Hermesen I.G.C. and Haak H.R. (2011). Adrenal Incidentaloma and Adrenocortical Carcinoma: A Clinical Guideline on Treating the Unexpected and a Plea for Specialized Care, *Contemporary Aspects of Endocrinology*, Dr. Evanthia Diamanti-Kandarakis (Ed.), pp. 6-357-307-953-978.

Brum D. (2012) Article on Hyperaldosteronism, *MSPCA-Angel*. Disponível em: <http://www.mspca.org/vet-services/angell-boston/specialty/articles/hyperaldosteronism.html?referrer=https://www.google.pt/>. Acedido em 25/09/2015.

Bruyette D. (2008) Diagnosis and Treatment of Hyperadrenocorticism in Dogs. *In: CVC San Diego*. CVC, San Diego, 01 Oct. 2008.

Cook A. K., Spaulding K. A. and Edwards J. F. (2014) Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007-2010), *JAVMA*. 244(10): 1181-1185.

Cunningham J. G. and Klein B. G. (2009) *Fisiología Veterinaria*. 4ª Ed. Barcelona, España: Elsevier.

Dobson J. and Lascelles B. (Eds.) (2010) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3rd Ed. Gloucester, UK: BSAVA.

Dunn J. (Ed.) (1999) *Textbook of Small Animal Medicine*. Cambridge, UK: Saunders.

Ettinger S. J. and Feldman E. C. (2009) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th Ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier.

Farrow C. S. (2003) *Veterinary Diagnostic Imaging the Dog and Cat*, Volume 1. St. Louis, MO: Mosby.

Feldman E. C., Nelson R. W., Reusch C., Scoot-Moncrieff J. C. and Behrend E. (Eds.) (2015) *Canine & Feline Endocrinology*. 4th Ed. St. Louis, MO: Elsevier.

Gavin P. and Rodney B. (2009) *Practical Small Animal MRI*. 1st Ed. Iowa, USA: Wiley-Blackwell).

Green B. A. and Frank E. L. (2013) Comparison of plasma free metanephrines between healthy dogs and 3 dogs with pheochromocytoma, *Vet Clin Pathol*. 42(4): 499-503.

Hoerauf A. and Reusch C. (1999) Ultrasonographic Characteristics of Both Adrenal Glands in 15 Dogs With Functional Adrenocortical Tumors, *Journal of American Animal Hospital Association*. 35: 193-199.

J. Leonardo (2013) *Estudo Ecográfico em Glândulas Adrenais Aumentadas*, Tese de Mestrado. Lisboa: Universidade Lusófona de humanidades e Tecnologias.

Junqueira L. C. and Carneiro J. (2013) *Histologia básica*. 12ª Ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Kintzer P. and Mark E. (1997) Diagnosis and Management of Canine Cortisol – Secreting Adrenal Tumors, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 27 (2): 299-307.

König H. E. and Liebich H. G. (2004) *Anatomia dos Animais Domésticos*. 4ª Ed. Porto Alegre, Brasil: ARTMED.

Labelle P., Kyles A., Farver T. and Cock H. (2004) Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index, *Vet Pathol.* 41(5): 490-497.

Labruyère J., Schwarz T. (2013) CT and MRI in Veterinary patients: an update on recent advances, *In Practice.* 35: 546-563.

Llabres-Diaz F. and Dennis R. (2002) Magnetic Resonance Imaging of the Presumed Normal Canine Adrenal Glands, *Veterinary Radiology & Ultrasound.* 44 (1): 5-19.

Loste A., Borobia M., Lacasta D., *et al.* (2013) Adrenal gland tumours. Different clinical presentations in three dogs: a case report, *Veterinarni Medicina.* 58(7): 377-384.

Marcotte L., McConkey S., Hanna P., Foley P. and Burton S. (2004) Malignant adrenal neuroblastoma in a dog, *The Veterinary Journal.* 45: 773-776.

Martins D., Baroni R., Blasbalg R. *et al.* (2008) *Avaliação por ressonância magnética dos tumores de adrenal com correlação histológica* – Artigo de revisão. São Paulo: Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Martins M.B., Dos Santos N.P., Greco C. *et al.* (2009) Abordagem Laparoscópica de Incidentaloma de Adrenal: Um Caso Raro de Ganglioneuroma, *Scientia Medica.* 19 (2): 81-85.

Mattoon J. S. and Nyland T. G. (2015) *Small Animal Diagnostic Ultrasound.* 3th Ed. St. Louis, MO: Elsevier.

Mooney C. T. and Peterson M. E. (Eds.) (2004) *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology.* 3th Ed. England: BSAVA.

Morris J. and Donson J. (2001) *Small Animal Oncology.* 1st Ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd.

Muhlbauer M. and Kneller S. (2013) *Radiography of the Dog and Cat: guide to making and interpreting radiographs.* 1st Ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Myers N. (1997) Adrenal Incidentalomas Diagnostic Workut of the Incidentally Discovered Adrenal Mass, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 27(2): 381-399.

Nelson R. W. and Couto C. G. (2008) *Small Animal Internal Medicine.* 4th Ed. Philadelphia, MO: Elsevier.

Oliver J. W. (2007) Steroid Profiles in The Diagnosis of Canine Adrenal Disorders, *ACVIM*. 471-473.

Pey P., Daminet S., Smets P., *et al.* (2013) Contrast-enhanced Ultrasonographic Evaluation of Adrenal Glands in Dogs with Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism, *American Journal of Veterinary Research*. 74 (3): 417-425.

Pey P., Rossi F., Vignoli M., Duchateau L., Marescaux L. and Saunders J.H. (2014) Use of Contrast-enhanced Ultrasonography to Characterize Adrenal Gland Tumors in Dogs, *American Journal of Veterinary Research*. 75 (10): 887-892.

Pinheiro P. (2014) Ressonância Magnética: riscos, contraindicações e vantagens; MD.SAÚDE. Última atualização: 15/06/2015. Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2014/10/ressonancia-magnetica.html>. Acedido em: 04/10/2015.

Piola V., Rossi F., Vignoli M. and Terragni R. (2007) US and CT Imaging of Canine Adrenal Tumours. *In: Annual Meeting 2007*. European Association of Veterinary Diagnostic Imaging, Porto Carras, Greece, 29 Aug. – 01 Set. 2007.

Platt S. R., Sheppard B. J., Graham J., UHL E. W., Meeks J., Clemmons R. M. (1998) Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs, *Journal of the American Animal Hospital Association*. 5(34): 365-371).

Ramsey I. (2014) *BSAVA Small Animal Formulary*. 8th Ed. England: BSAVA.

Reusch C. E. (2006) Ultrasonographic Examination of Endocrine Glands: the Endocrinologists View. *In: World Congress*. WSAVA, Prague, 11 – 14 Oct. 2006.

Rinjinberk A. and Kooistra H. S. (2010) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2nd Ed. Hannover, Germany: Schlütersche.

Rizzo S., Newman S., Hecht S. and Thomas W. (2008) Malignant mediastinal extra-adrenal paraganglioma with spinal cord invasion in a dog, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 20: 372-375.

Sacristán A. G. *et al.* (1996) *Fisiología Veterinaria*. 1st Ed. Madrid, España: Interamericana McGraw-Hill.

Santos I., Mamprim M. and Sartor R. (2013) Comparação das características e medidas ultrassonográficas das glândulas adrenais de cães e gatos filhotes saudáveis, *Ciência Animal Brasileira*. 14(4).

Schultz R. M., Wisner E. R., Johnson E. G., *et al.* (2009) Contrast-Enhanced Computed Tomography as a Preoperative Indicator of Vascular Invasion From Adrenal Masses in Dogs, *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 50 (6): 625-629.

Schwarz T. and Saunders J. (Eds.) (2011) *Veterinary Computed Tomography*. Iowa, USA: Wiley-Blackwell.

Seixas R. and Alho A. M. (2013) Adrenal Incidentaloma Diagnosed as a Pheochromocytoma in a fifteen-year-old Dog – An Unexpected Finding with Deadly Consequences. *Pak Vet J.*, 33(4): 532-534.

Sieber-Ruckstuhl N. S. (2010) Challenging cases in Internal Medicine. *In: Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress*. Geneva, Switzerland, 2010.

Vidal Vademecum (2010) Vademecum. Disponível em: http://www.vademecum.es/medicamento-nuvacthen+depot_prospecto_46454. Acedido em 22/08/2010.

Villiers E. and Blackwood L. (Eds.) (2005) *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. 2nd Ed. England: BSAVA.

Zarco-González J. A. and Herrea M. F. (2004) Adrenal Incidentaloma, *Scandinavian Journal of Surgery*. 93: 298-301.

8. Anexos

8.1. Anexo a

Os testes de função adrenal são usados em incidentalomas adrenais para diferenciar se a massa é ou não produtora de cortisol. A determinação do rácio cortisol:creatinina na urina e o teste de estimulação com ACTH não distinguem hiperadrenocorticismo adrenal-dependente de hipofise-dependente. O teste de supressão com dexametasona a doses baixas permite diferenciar síndrome de *Cushing* primária de secundária em cerca de 60% dos casos. (Nelson & Couto, 2008: 820-822).

A ACTH sintética já não está disponível em Portugal, mas ainda é vendida em Espanha (anexo b e c).

Teste	Protocolo	Leitura e interpretação
Estimulação com ACTH	<ul style="list-style-type: none">• Colher tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol.• Administrar, logo após a primeira colheita, 0,25 mg de ACTH (ver anexo b e c) IV ou IM em cães com mais de 5 kg ou 0,125 mg em cães com menos de 5 kg.• Colher segundo tubo de sangue para medir a concentração sérica de cortisol 30 a 60 minutos após administração de ACTH.	Em cães saudáveis, a concentração sérica de cortisol pré-ACTH deve estar entre 20 e 250 nmol/l e pós-ACTH entre 200 e 450 nmol/l. O diagnóstico de hiperadrenocorticismo é confirmado quando a concentração sérica de cortisol pós-ACTH está acima de 600 nmol/l, pois, estes cães têm mais células adrenocorticais capazes de sintetizar cortisol, dando uma resposta exagerada à estimulação hipofisária. O teste tem baixa sensibilidade em cães com tumores adrenais, pois estes têm diminuição dos recetores adrenais para a ACTH.
Supressão com dexametasona a doses baixas	<ul style="list-style-type: none">• Colher tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol.• Administrar 0,01 a 0,015 mg/kg de dexametasona IV logo após a primeira colheita.• Colher segundo tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol 3 a 4 hrs após a administração de dexametasona.• Colher terceiro tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol 8 hrs após administração de dexametasona.	A administração de dexametasona em cães saudáveis deve inibir a secreção de ACTH hipofisária, e consequentemente, a secreção de cortisol pelas adrenais, o que em cães com <i>Cushing</i> , não acontece. Cães que apresentem cortisol sérico acima de 40 nmol/l às 8 hrs após a administração de dexametasona, têm hiperadrenocorticismo. Cães que apresentem cortisol sérico abaixo de 30 nmol/l não têm <i>Cushing</i> , a não ser que mostrem valores de cortisol acima dos valores de referência, na colheita feita em segundo lugar, tornando o animal suspeito; é aconselhado fazer outros testes. Este teste tem mais sensibilidade diagnóstica para tumores adrenais que a estimulação com ACTH.
Rácio cortisol: creatinina na urina	<ul style="list-style-type: none">• Colher amostra de urina de manhã para determinação de cortisol e creatinina urinária (colheita deve ser feita em casa para evitar stress e falsos positivos).• Determinar o rácio cortisol:creatinina dividindo a concentração de cortisol urinário pela concentração de creatinina urinária.	O aumento da concentração plasmática de cortisol reflete-se num aumento do mesmo na urina. Para anular o grau de concentração urinária usa-se a excreção de creatinina que é constante num rim saudável. O rácio de referência para cães saudáveis é $< 10 \times 10^{-6} \mu\text{mol/l}$, estando elevado em animais com hiperadrenocorticismo ($> 10 \times 10^{-6} \mu\text{mol/l}$). Pode dar falsos positivos, e por isso devem-se optar por realizar testes adicionais de função adrenal.

Testes endócrinos de função adrenal. Os valores de referência citados podem variar de acordo com o laboratório. (Adaptado de Bruyette, 2008; Dunn, 1999: 555; Feldman *et al.*, 2015; Loste *et al.*, 2013: 403-405; Mooney & Peterson, 2004: 162-164; Morris & Dobson, 2001: 217-218; Nelson & Couto, 2008: 820-822; Pey *et al.*, 2013; Villiers & Blackwood, 2005: 280-283).

8.2. Anexo b

A ACTH sintética deixou de ser comercializada em Portugal, pelo que segue abaixo a ficha técnica do fármaco equivalente vendido em Espanha.

NUVACTHEN DEPOT Sol. iny. 1 mg/1 ml				
Datos generales	Prospecto	Mostrar interacciones	Equivalencias internacionales	Dopaje/deporte
SIGMA-TAU				
Alertas por composición:		Alerta farmacéutica y notas informativas. Pinche aquí para consultarlas		
ATC: Tetracosactida				
PA: Tetracosactida				
EXC: Alcohol bencílico y otros.				
Conservar en frío: No				
Envase:				
Env. con 3 ampollas de 1 ml [O •] [F]		Comercializado: Si	Situación: Alta	CN: 797191 PVL: 2.63€ PVPiva: 4.11€ P. Facturación: 4.11€ P. Ref: P. Menor: P. Más Bajo
Datos generales de NUVACTHEN DEPOT				
Composición de NUVACTHEN DEPOT				
Principio Activo:				
Tetracosactida 1 mg/1 ampolla				
Excipiente:				
Alcohol bencílico Y otros.				

Dados gerais referentes ao Nuvacthen Depot® (formulação de Medicina Humana) que é constituído pelo princípio ativo Tetracosactida (análogo sintético da ACTH), não comercializado em Portugal. (Retirado de <http://www.vademecum.es/medicamento-nuvacthen+depot>).

8.3. Anexo c

Mecanismo de acción
Actúa estimulando la esteroidogénesis a nivel de corteza suprarrenal. Posee menor capacidad inmunógena que los preparados extractivos naturales.
Indicaciones terapéuticas
Enf. reumáticas. Brotes agudos de esclerosis múltiple, encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia (s. de West). Dermatosis crónicas que respondan a corticoides. Colitis ulcerosa, enf. de Crohn regional. Coadyuvante en oncología.
Posología
IM, ads.: iniciar con 1 mg/día (estados agudos y oncología 1 mg/12 h), tras remisión de síntomas agudos seguir con 1 mg/2-3 días, pudiendo reducir hasta 0,5 mg/2-3 días o 1 mg/sem. Lactantes: inicial, 0,25 mg/día; mantenimiento, 0,25 mg/2-8 días. Niños pequeños: inicial, 0,25-0,5 mg/día; mantenimiento, 0,25-0,5 mg/2-8 días. Niños de edad escolar: inicial, 0,25-1 mg/día; mantenimiento, 0,25-1 mg/2-8 días.

Mecanismo de ação, indicações terapêuticas e posologia da Tetracosactida (fármaco de Medicina Humana. (Retirado de <http://www.vademecum.es/medicamento-nuvacthen+depot>).

8.4. Anexo d

As provas diferenciais de função adrenal são usadas para diferenciar hiperadrenocorticismo hipófise-dependente de hiperadrenocorticismo adrenal-dependente; para tal são usados sobretudo três testes: o teste de supressão com dexametasona a doses baixas (referido no anexo a), o teste de supressão com dexametasona a doses altas e a concentração plasmática de ACTH endógena, referidos na tabela abaixo.

Teste	Protocolo	Leitura e interpretação
Supressão com dexametasona a doses altas	<ul style="list-style-type: none">• Colher tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol.• Administrar 0,1 mg/kg de dexametasona IV logo após a primeira colheita.• Colher segundo tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol 3 a 4 hrs após a administração de dexametasona.• Colher terceiro tubo de sangue para medir concentração sérica de cortisol 8 hrs após administração de dexametasona.	A administração de dexametasona em cães saudáveis deve inibir a secreção de ACTH hipofisária, e consequentemente, a secreção de cortisol pelas adrenais, o que em cães com síndrome de <i>Cushing</i> , não acontece. A supressão de cortisol às 3 / 4 hrs e / ou às 8 hrs indica hiperadrenocorticismo hipófise-dependente. A não supressão do cortisol às 3 / 4hrs acontece em cães com tumores adrenais, embora possa não acontecer em cerca de 30% a 40% dos casos de cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente .
Concentração plasmática de ACTH endógena	<ul style="list-style-type: none">• Colher sangue para determinação da concentração plasmática de ACTH endógena.	A concentração de ACTH endógena prevê-se alta em cães com síndrome de <i>Cushing</i> hipófise-dependente (> 25 pmol/l), mas deve ser baixa (< 5 pmol/l) em cães com tumores adrenais, pois a secreção de cortisol pela massa adrenal faz <i>feedback</i> negativo na hipófise e consequentemente sobre a ACTH.

Provas diferenciais de função adrenal. (Adaptado de Villiers & Blackwood, 2005: 282; Nelson & Couto, 2008: 823-824).

